

ディーゼル排気微粒子によるTh2優位免疫反応誘導の細胞レベルでの解析

著者	大谷 朋之
号	2185
発行年	2005
URL	http://hdl.handle.net/10097/22767

氏 名 (本籍) 大 谷 朋 之

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学位記番号 医博第 2185 号

学位授与年月日 平成 17 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 Cellular basis of the role of diesel exhaust particles in inducing Th2-dominant response
(ディーゼル排気微粒子による Th2 優位免疫反応誘導の細胞レベルでの解析)

(主 査)

論文審査委員 教授 相 場 節 也 教授 佐々木 毅

教授 小 林 俊 光

論 文 內 容 要 旨

There is growing evidence that diesel exhaust particles (DEP) can induce allergic diseases with increased IgE production and preferential activation of Th 2 cells. To clarify the cellular basis of the role of DEP in the induction of Th 2-dominant responses, we examined the effects of DEP on the cytokine production by T-cells stimulated with anti-CD3/CD28 antibody and on that by monocyte-derived dendritic cells (MoDCs) stimulated with CD40 ligand and/or IFN- γ . We examined IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-8, and IL-10 produced by T-cells and TNF- α , IL-1 β , IL-10, and IL-12 produced by MoDCs using real-time PCR analysis or by ELISA. To highlight the effects of DEP, we compared the effects of DEP with those of dexamethasone (DEX) and cyclosporine (CyA). DEP significantly suppressed IFN- γ mRNA expression and its production, while it did not affect IL-4 or IL-5 mRNA expression or its production. Their suppressive effect on IFN- γ mRNA expression was more potent than that of DEX and comparable at 30 μ g/ml with 10^{-7} M CyA. The suppressive effect on IFN- γ production was also more potent than that of either DEX or CyA. DEP suppressed IL-12p40 or IL-12p35 mRNA expression and IL-12p40 production by MoDCs, while it augmented IL-1 β mRNA expression. Finally, by using a thiol antioxidant, N-acetylcysteine (NAC), we found that the suppression of IFN- γ production by DEP-treated T cells was mediated by oxidative stress. These data revealed a unique characteristic of DEP, namely that they induce a Th 2 cytokine milieu in both T cells and DCs.

審 査 結 果 の 要 旨

最近、疫学的に、環境中の DEP が、アレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎などのアトピー性疾患有病率の増加の原因の一つとして注目されている。これら環境汚染物質が Th2 細胞優位の免疫反応の誘導にどのように関与するかを明らかにするため、DEP の樹状細胞、T 細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。

CD3/CD28 抗体刺激による T 細胞からの IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-8、IL-10 の産生系において、DEP の作用を real-time PCR による mRNA の解析と培養上清の ELISA による蛋白定量により検討した。その結果、DEP が IFN- γ 、IL-10 の産生を抑制するのに対し、IL-4、IL-5、IL-8 の産生を抑制しないという偏った免疫抑制作用があることが明らかになった。

また、IFN- γ 、CD40 ligand 刺激下の MoDCs に対する DEP の作用を、TNF- α 、IL-1 β 、IL-12p40、IL-12p35、IL-10 に関して、real-time PCR、ELISA にて検討した。その結果は、DEP が TNF- α 、IL-1 β の産生は増強するにもかかわらず、IL-12p40、IL-12p35 の産生を抑制することも明らかとなった。

さらに、T 細胞培養系において NAC (N-acetyl cysteine) やお茶の成分であるカテキンは、DEP による IFN- γ 産生抑制に拮抗する作用を示した。

これらのデータにより、DEP が、樹状細胞、T 細胞の両方において Th2 優位な免疫反応を誘導していることが明らかになった。

以上を踏まえて、本論文は、論文審査、最終審査において、博士論文としてふさわしいものの審査結果を得た。